

CS 209,151 B1

Job No.: 1505-115113

Ref.: CS209151B

Translated from Czech by the McElroy Translation Company
800-531-9977 customerservice@mcelroytranslation.com

CZECHOSLOVAK SOCIALIST REPUBLIC
OFFICE FOR PATENTS AND INVENTIONS
PATENT NO. 209151 B1

Int. Cl.³: C 07 C 91/04
Filing No.: (PV 8544-71)
Filing Date: December 8, 1971
Publication Date: February 1, 1983

METHOD OF PRODUCING OPTICALLY ACTIVE OR RACEMIC
2-AMINOPROPANOL-(1)

Inventors: Kotva Rudolf
Cerny Antonin, and
Semonsky Miroslav
Prague

The invention relates to a method of producing optically active or racemic 2-aminopropanol-(1), a valuable intermediate product in the production of some pharmaceutically significant compounds. L-(+)-2-aminopropanol-(1) is used, e.g., in the partial synthesis of the (+)-1-hydroxy-2-propylamide of D-lysergic acid (ergobasin). DL- and D-(-)-2-aminopropanol-(1) are important as intermediate products in the synthesis of a number of different biologically active substances.

The methods used to date in the preparation of this amino alcohol are not suitable for large-scale production either because they are tedious and laborious (e.g., the method starting with the ethyl ester of α -benzylaminopropionic acid according to A. Stoll et al., *Helv. Chim. Acta* **26**, 929, 1943) or are associated with the risk of working safety (e.g., the reduction of alanine with lithium aluminum hydride according to O. Vogel and M. Pöhma, *Monatsch. Chem.* **83**, 541, 1952).

It is now possible to develop a novel suitable method for the production of optically active or racemic 2-aminopropanol-(1) according to the invention, which is based on the fact that the ethyl ester of optically active or racemic α -alanine or its salt with an acid, advantageously hydrochloride, is reduced with sodium borohydride, after which the resulting optically active or racemic 2-aminopropanol-(1) is distilled from the reaction mixture and isolated from the

distillate in the form of an addition salt with inorganic or organic acid, from which the base is liberated by the hydroxide or alcoholate of an alkali metal.

The hydrochloride of the ethyl ester of DL-, L- or D- α -alanine can be used as a suitable starting substance for reduction. The present reduction can be conducted either in water at a temperature of 0-5°C or in a medium of aqueous organic solvent, especially an alkanol with 1-3 carbon atoms, advantageously in 50% aqueous ethanol, at the boiling temperature of the reaction mixture. L-(+)-2-aminopropanol-(1) is isolated from the distillate in the hydrogen oxalate form, DL- and D-(-)-2-aminopropanol-(1) in the hydrochloride form.

In conducting the method according to the invention, it is necessary to use an excess (2-6 mol) of sodium borohydride. A suitable ratio is, for example, 3 mol of borohydride to 1 mol of α -alanine ethyl ester or 4 mol of borohydride to 1 mol of α -alanine ethyl ester hydrochloride. After the completion of reduction, the aminopropanol, as stated above, is advantageously isolated by distillation from the reaction mixture. The distillation can be conducted either under atmospheric pressure at a bath temperature of 100-230°C or better under reduced pressure, e.g., in a water pump vacuum, at a bath temperature of 40-150°C, in both cases with the use of a moderate flow of inert carrier gas, e.g., nitrogen, to facilitate distillation.

Reduction takes place relatively slowly in anhydrous ethanol, and undesirable secondary reactions occur to a greater degree. In water alone, if one does not work at a low temperature (i.e., approximately 0°C), hydrolysis of the alanine ester to acid begins.

Conventional methods of isolating the aminopropanol, e.g., extraction or salting out from the reaction mixture after reduction, are not suitable due to the unusually high solubility of said amino alcohol in water. Likewise, due to its time and labor consumption, it is not very suitable to isolate aminopropanol or its salts from the distillation residue of the acidified reaction mixture by extraction with an organic solvent, e.g., ethanol.

This amino alcohol is advantageously isolated from the aqueous distillate, which besides used solvent contains the resulting 2-aminopropanol-(1) in the form of an addition salt with a strong acid, either inorganic such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric or phosphoric acid, or organic such as formic, acetic, oxalic, succinic, maleic, methanesulfonic acid, etc. In the obtained form of the addition salt with acid, the raw aminopropanol is also purified, e.g., by crystallization, thus to eliminate the small amount of undesired substances. For said method of purification of L-(+)-2-aminopropanol-(1), its hydrogen oxalate is particularly suitable, in the case of D-(-)- and DL-2-aminopropanol-(1), their hydrochlorides.

The amino alcohol base can be liberated from the isolated addition salt of 2-aminopropanol-(1) with acid by a known method, e.g., the action of sodium or potassium hydroxide or sodium alcoholate.

It is possible with the method according to the invention to produce DL-, L-(+)- and D-(-)-2-aminopropanol-(1) in a very good yield. When optically active α -alanine ethyl ester is used as the starting substance, racemization does not occur during the reaction.

The following examples of conducting the invention method explain it in more detail, but they do not limit its scope in any case.

Examples

1. A solution of 92.2 g (0.6 mol) of DL- α -alanine ethyl ester hydrochloride in 1200 mL of 50% aqueous ethanol is dripped into a solution of 91 g (2.4 mol) of sodium borohydride in 1200 mL of 50% aqueous ethanol, while stirring at a temperature of 20-25°C. The mixture is heated for 4 h to boiling under a reflux condenser. Then the solvents are distilled from the reaction mixture in a moderate flow of nitrogen, together with the resulting aminopropanol, during which the bath temperature is gradually increased from 110°C to 230°C. After cooling, 160 mL of water are added to the distillation residue in the distillation flask; this is again distilled off from the aminopropanol residue by the above method. This operation is repeated once more.

The distillate, which contains aqueous ethanol and aminopropanol, is acidified with conc. hydrochloric acid to pH 2-3 (approximately 54 mL) and the solvents are evaporated off in water vacuum to dryness. The syrupy distillation residue is dried to a constant mass at 100°C in vacuum. 55.5 g (83%) raw DL-2-aminopropanol-(1) is obtained. After decomposition with the aid of a solution of 34 g of sodium ethylate in 700 mL of ethanol and after distillation in vacuum, this raw product yields 30.9 g (i.e., 68.5% relative to the starting DL-alanine ethyl ester) of pure DL-2-aminopropanol-(1) base with a b.p. of 76°C/2000 Pa, $n_D^{23.5} = 1.4470$.

2. The reduction and distillation of the resulting amino alcohol are conducted by the same method as in Example 1, but using 154 g (1 mol) of L- α -alanine ethyl ester hydrochloride and 152 g (4 mol) of sodium borohydride. 126 g (1 mol) of oxalic acid monohydrate are added to the obtained solution of L-(+)-2-aminopropanol-(1) in aqueous ethanol and the solution is evaporated under reduced pressure to dryness. After crystallization from aqueous ethanol, the distillation residue (150 g) yields 125 g (75%) of hydrogen oxalate of L-(+)-2-aminopropanol-(1) with a m.p. of 150-151°C, $[\alpha]_D^{20} = +13.7^\circ$ (c = 2, water).

By the decomposition of 120 g of hydrogen oxalate obtained with the equivalent of sodium methylate in methanol, 49 g (i.e., 67.5%, relative to the starting L- α -alanine ethyl ester) of L-(+)-2-amino-propanol-(1) are obtained with a b.p. of 72-73°/1867 Pa, $n_D^{20} = 1.4495$, $[\alpha]_D^{20} = +16.74^\circ$ (without dilution).

3. The reduction and distillation of the resulting amino alcohol are conducted by the same method as in Example 1, but with the use of 1 mol of L- α -alanine ethyl ester and 3 mol of sodium borohydride. Subsequent processing is done as in Example 2 with analogous results.

Claims

1. Method of producing optically active or racemic 2-aminopropanol-(1), characterized in that the ethyl ester of optically active or racemic α -alanine or its salt with acid, advantageously hydrochloride, is reduced with sodium borohydride, then the resulting optically active or racemic 2-aminopropanol-(1) is distilled from the reaction mixture and isolated from the distillate in the form of an addition salt with an inorganic or organic acid, from which the base is liberated by the action of the hydroxide or alcoholate of an alkali metal.

2. Method according to Claim 1, characterized in that the reduction is conducted in water at a temperature of 0-5°C.

3. Method according to Claim 1, characterized in that the reduction is conducted in a medium of aqueous organic solvent, especially an alkanol with 1-3 carbon atoms, advantageously in 50% aqueous ethanol, at the boiling point of the reaction mixture.

4. Method according to Claim 1, characterized in that L-(+)-2-aminopropanol-(1) is isolated from the distillate in the hydrogen oxalate form.

5. Method according to Claim 1, characterized in that DL- and D(-)-2-aminopropanol-(1) are isolated from the distillate in the hydrochloride form.



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209151
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/04

(22) Přihlášeno 08 12 71
(21) (PV 8544-71)

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 01 02 83

(75)

Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc.,
SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby opticky aktivního nebo racemického 2-aminopropanolu-(1)

Vynález se týká způsobu výroby opticky aktivního nebo racemického 2-aminopropanolu-(1), cenného meziprojektu při výrobě některých farmaceuticky významných sloučenin. L-(+)-2-aminopropanol-(1) se používá např. při parciální syntéze (+)-1-hydroxy-2-propylamidu kyseliny D-lysergové (ergobasinu), DL- a D-(-)-2-aminopropanol-(1) mají význam jako meziprojektu syntézy řady různých biologicky aktivních látek.

Dosavadní způsoby přípravy tohoto aminoalkoholu nejsou vhodné pro výrobu ve velkém měřítku buď proto, že jsou zdoluhavé a pracné (např. způsob vycházející z ethylesteru kyseliny α -benzylaminopropionové dle A. Stolla se sp., Helv. Chim. Acta 26, 929, 1943) nebo jsou spojeny s rizikem v bezpečnosti práce (např. redukce alaninu hydridem lithnohlinitým dle O. Vogela a M. Pöhma, Monatsch. Chem. 83, 541, 1952).

Nyní se podařilo vypracovat nový výhodný způsob výroby opticky aktivního nebo racemického 2-aminopropanolu-(1) podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se ethylester opticky aktivního nebo racemického α -alaninu nebo jeho sůl s kyselinou, s výhodou hydrochlorid, redukuje borohydridem sodným, načež se vzniklý opticky aktivní nebo racemický 2-aminopropanol-(1) z reakční směsi vydestiluje a z destilátu izoluje ve formě adiční soli s anorganickou nebo organickou

kyselinou, ze které se působením hydroxidu nebo alkoholátu alkalického kovu uvolní báze.

Jako vhodné výchozí látky pro redukci lze používat hydrochloridu ethylesteru DL-, L- nebo D- α -alaninu. Vlastní redukce se může provádět buď ve vodě při teplotě 0 až 5 °C nebo v prostředí vodného organického rozpouštědla, zejména alkoholů s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou v 50%ním vodném ethanolu, při teplotě varu reakční směsi. Z destilátu se L-(+)-2-aminopropanol-(1) izoluje nejlépe ve formě hydrogenoxalátu, DL- a D-(-)-2-aminopropanol-(1) ve formě hydrochloridu.

Při provedení způsobu podle vynálezu je nutno používat přebytku (2–6 mol) borohydridu sodného. Výhodný poměr je např. 3 mol borohydridu na 1 mol ethylesteru α -alaninu nebo 4 mol borohydridu na 1 mol hydrochloridu ethylesteru α -alaninu. Po skončení redukce se aminopropanol, jak je výše uvedeno, výhodně izoluje vydestilováním z reakční směsi. Destilaci lze provést buď za atmosférického tlaku při teplotě lázně 100 až 230 °C nebo lépe za sníženého tlaku, např. ve vakuu vodní vývěvy, při teplotě lázně 40–150 °C, v obou případech za užití mírného proudu inertního nosného plynu, např. dusku, k usnadnění destilace.

V bezvodém ethanolu probíhá redukce relativně pomalu a ve větší míře se uplatňují nežádoucí vedlejší reakce. V samotné vodě, pokud se nepra-

čuje při nízké teplotě (tj. kolem 0°C) nastává hydrolyza esteru alaninu na kyselinu.

Běžné způsoby izolace aminopropanolu, např. vytřepání nebo vysolení z reakční směsi po redukci, nejsou vhodné vzhledem k mimořádně vysoké rozpustnosti zmíněného aminoalkoholu ve vodě. Stejně tak, pro svoji časovou a manipulační náročnost, je málo vhodná izolace aminopropanolu, resp. jeho soli z odparku okyselené reakční směsi extrakcí organickým rozpouštědlem, např. ethanolom.

Z vodného destilátu, který mimo použitá rozpouštědla obsahuje vzniklý 2-aminopropanol-(1), se tento aminoalkohol izoluje výhodně ve formě adiční soli se silnou kyselinou buď anorganickou, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová nebo fosforečná, nebo organickou, jako je kyselina mravenčí, octová, šťavelová, jantarová, maleinová, methansulfonová apod. Ve formě získané adiční soli s kyselinou se dá surový aminopropanol rovněž přečistit, např. krystalizací, a tak zbavit malého množství balastních látek. Pro uvedený způsob čištění L-(+)-2-aminopropanolu-(1) je zvlášť vhodný jeho hydrogenoxalát, v případě D-(-)- a DL-2-aminopropanolu-(1) pak jejich hydrochloridy.

Z izolované adiční soli 2-aminopropanolu-(1) s kyselinou lze bázi aminoalkoholu uvolnit známým způsobem, např. působením hydroxidu sodného nebo draselného nebo alkoholátu sodného.

Způsobem podle vynálezu se dá vyrobit DL-L-(+)- a D-(-)-2-aminopropanol-(1) ve velmi dobrém výtěžku. Při použití opticky aktivního ethylesteru α -alaninu jako výchozí látky nedochází během reakce k racemizaci.

Níže uvedené příklady provedení způsob podle vynálezu blíže objasňují, v žádném případě však jeho rozsah neomezuji.

Příklady

1. K roztoku 91 g (2,4 mol) borohydridu sodného v 1200 ml 50%ního vodného ethanolu se za míchání, při teplotě 20 až 25°C , přikape roztok 92,2 g (0,6 mol) hydrochloridu ethylesteru DL- α -alaninu v 1200 ml 50%ního vodného ethanolu

a směs se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se z reakční směsi v mírném proudě dusíku oddestilují rozpouštědla spolu se vzniklým aminopropanolem, přičemž se teplota lázně postupně zvyšuje ze 110°C až na 230°C . Po vychladnutí se k odparku v destilační baňce přidá 160 ml vody, která se opět se zbytky aminopropanolu oddestiluje výše zmíněným způsobem. Tato operace se opakuje ještě jednou.

Destilát, obsahující vodný ethanol a aminopropanol, se okyselí konc. kyselinou solnou na pH 2–3 (asi 54 ml) a rozpouštědla se odpaří ve vakuu vodní vývěvy k suchu. Sirupovitý odparek se usuší do konstantní hmotnosti při 100°C ve vakuu. Získá se 55,5 g (83 %) surového hydrochloridu DL-2-aminopropanolu-(1). Tento surový produkt poskytne po rozkladu pomocí roztoku 34 g ethylátu sodného v 700 ml ethanolu a po předestilování ve vakuu 30,9 g (tj. 68,5 %, vztaheno na výchozí ethylester DL-alaninu) čisté báze DL-2-aminopropanolu-(1) s t. v. $76^{\circ}\text{C}/2000\text{ Pa}$, $n_D^{25} = 1,4470$.

2. Stejným způsobem jako v příkladu 1, ale s použitím 154 g (1 mol) hydrochloridu ethylesteru L- α -alaninu a 152 g (4 mol) borohydridu sodného, se provede redukce a vydestilování vzniklého aminoalkoholu. K získanému roztoku L-(+)-2-aminopropanolu-(1) ve vodném ethanolu se přidá 126 g (1 mol) monohydrátu kyseliny šťavelové a roztok se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Odparek (150 g) poskytne po překrystalování z vodného ethanolu 125 g (75 %) hydrogenoxalátu L-(+)-2-aminopropanolu-(1) s t. t. $150\text{--}151^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +13,7^{\circ}$ ($c = 2$, voda).

Rozkladem 120 g získaného hydrogenoxalátu ekvivalentem methylátu sodného v methanolu se získá 49 g (tj. 67,5 %, vztaheno na výchozí ethylester L- α -alaninu) L-(+)-2-aminopropanolu-(1) s b. v. $72\text{--}73^{\circ}\text{C}/1867\text{ Pa}$, $n_D^{20} = 1,4495$, $[\alpha]_D^{20} = +16,74^{\circ}$ (bez ředění).

3. Stejným způsobem jako v příkladu 1, ale s použitím 1 mol ethylesteru L- α -alaninu a 3 mol borohydridu sodného, se provede redukce a vydestilování vzniklého aminoalkoholu. Další zpracování jako v příkladu 2 s obdobnými výsledky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby opticky aktivního nebo racemického 2-aminopropanolu-(1), vyznačující se tím, že se ethylester opticky aktivního nebo racemického α -alaninu nebo jeho sůl s kyselinou, s výhodou hydrochlorid, redukuje borohydridem sodným, načež se vzniklý opticky aktivní nebo racemický 2-aminopropanol-(1) z reakční směsi vydestiluje a z destilátu izoluje ve formě adiční soli s anorganickou nebo organickou kyselinou, ze které se působením hydroxidu nebo alkoholátu alkalického kovu uvolní báze.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí ve vodě při teplotě 0 až 5°C .

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí v prostředí vodného organického rozpouštědla, zejména alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou v 50%ním vodném ethanolu, při teplotě varu reakční směsi.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se L-(+)-2-aminopropanol-(1) izoluje z destilátu ve formě hydrogenoxalátu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se DL- a D-(-)-2-aminopropanol-(1) izoluje z destilátu ve formě hydrochloridu.